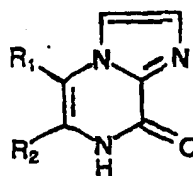




DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<p>(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07D 487/04, A61K 31/495 // (C07D 487/04, 241:00, 235:00)</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Numéro de publication internationale: WO 95/12594 (43) Date de publication internationale: 11 mai 1995 (11.05.95)</p>
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR94/01268 (22) Date de dépôt international: 2 novembre 1994 (02.11.94) (30) Données relatives à la priorité: 93/13164 5 novembre 1993 (05.11.93) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond-Aron, F-92160 Antony (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): ALOUP, Jean-Claude [FR/FR]; 53, rue Marcle-Risser, F-94290 Villeneuve-le-Roi (FR). AUDIAU, François [FR/FR]; 9, rue Guérin, F-94220 Charenton-le-Pont (FR). DAMOUR, Dominique [FR/FR]; 18, rue Henri-Régault, F-75014 Paris (FR). GENEVOIS-BORELLA, Arielle [FR/FR]; 15, rue de l'Insurrection-Parissienne, F-94600 Choisy-le-Roi (FR). JIMONET, Patrick [FR/FR]; 13, avenue de Normandie, F-78450 Villepreux (FR). MIGNANI, Serge [FR/FR]; 14, avenue de Robinson, F-92290 Chatenay-Malabry (FR). (74) Mandataire: MORVAN, Michèle; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony Cédex (FR).</p>	<p>(81) Etats désignés: AM, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, JP, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MN, NO, NZ, PL, RO, RU, SI, SK, TJ, TT, UA, US, UZ, VN, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), brevet ARIPO (KE, MW, SD, SZ). Publiée Avec rapport de recherche internationale.</p>	
<p>(54) Title: 7H-IMIDAZO(1,2-a)PYRAZINE-8-ONE NMDA RECEPTOR ANTAGONISTS</p>		
<p>(54) Titre: 7H-IMIDAZO(1,2-a)PYRAZINE-8-ONE ANTAGONISTES DU RECEPTEUR NMDA</p>		
<p>(57) Abstract</p>		
<p>Drugs containing as the active ingredient at least one compound of formula (I), wherein R₁ represents a hydrogen atom or an alkyl or phenyl radical, R₂ represents (a) a phenyl radical, (b) a phenyl radical substituted by one or more substituents selected from halogen atoms and alkyl, alkoxy, polyfluoroalkyl, polyfluoroalkoxy, phenyl, nitro or cyano radicals, (c) a naphthyl radical, (d) a naphthyl radical substituted by one or more substituents selected from halogen atoms and alkyl, alkoxy, polyfluoroalkyl, polyfluoroalkoxy, phenyl, nitro or cyano radicals, (e) a 2-,3- or 4-pyridyl radical, (f) a 2-, 3- or 4-pyridyl radical substituted by one or more substituents selected from halogen atoms and alkyl, alkoxy, polyfluoroalkyl, polyfluoroalkoxy, phenyl, nitro or cyano radicals, (g) a 2- or 3-furyl radical, (h) a 2- or 3-furyl radical substituted by one or several substituents selected from halogen atoms and alkyl, alkoxy, polyfluoroalkyl, polyfluoroalkoxy, phenyl, nitro or cyano radicals or a salt of such a compound. The invention concerns the novel compounds of formula (I) and their preparation.</p>		
<p>(57) Abrégé</p>		
<p>Médicaments contenant en tant que principe actif au moins un composé de formule (I), dans laquelle R₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, R₂ représente (a) un radical phényle, (b) un radical phényle substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, polyfluoroalkyle, polyfluoroalcoxy, phényle, nitro ou cyano, (c) un radical naphthyle, (d) un radical naphthyle substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, polyfluoroalkyle, polyfluoroalcoxy, phényle, nitro ou cyano, (e) un radical 2-, 3- ou 4-pyridyle, (f) un radical 2-, 3- ou 4-pyridyle substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, polyfluoroalkyle, polyfluoroalcoxy, phényle, nitro ou cyano, (g) un radical 2- ou 3-furyle, (h) un radical 2- ou 3-furyle substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, polyfluoroalkyle, polyfluoroalcoxy, phényle, nitro ou cyano ou un sel d'un tel composé, les composés de formule (I) nouveaux et leur préparation.</p>		



(I)

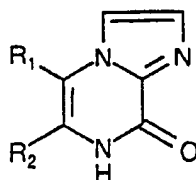
UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brésil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

7H-IMIDAZO(1,2-a)PYRAZINE-8-ONE NMDA RECEPTOR ANTAGONISTS

La présente invention concerne des médicaments contenant en tant
 5 que principe actif au moins un composé de formule :



(I)

ou un sel d'un tel composé, les composés de formule (I) nouveaux et leur
 préparation.

La 6-phényl-7H-imidazo[1,2-a]pyrazine-8-one a été décrite par D.D.
 10 DAVEY (J. Org. Chem., 52, 4379 (1987)) mais aucune propriété pharmacolo-
 gique n'est mentionnée pour ce composé.

Dans la formule (I),

R₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle et

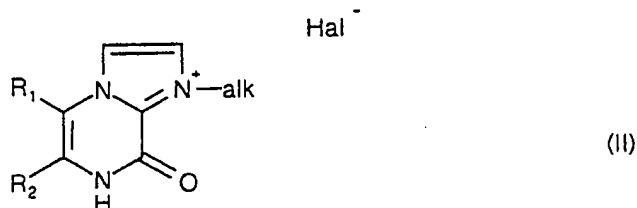
R₂ représente (a) un radical phényle, (b) un radical phényle substitué par un
 15 ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux
 alkyle, alcoxy, polyfluoroalkyle, polyfluoroalcoxy, phényle, nitro ou cyano, (c)
 un radical naphtyle, (d) un radical naphtyle substitué par un ou plusieurs
 substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle,
 alcoxy, polyfluoroalkyle, polyfluoroalcoxy, phényle, nitro ou cyano, (e) un
 20 radical 2-, 3- ou 4-pyridyle, (f) un radical 2-, 3- ou 4-pyridyle substitué par un
 ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux
 alkyle, alcoxy, polyfluoroalkyle, polyfluoroalcoxy, phényle, nitro ou cyano, (g)
 un radical 2- ou 3-furyle, (h) un radical 2- ou 3-furyle substitué par un ou
 25 plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux
 alkyle, alcoxy, polyfluoroalkyle, polyfluoroalcoxy, phényle, nitro ou cyano.

Sauf mention contraire, dans les définitions qui précèdent et celles
 qui suivent, les radicaux et portions alkyle, alcoxy contiennent 1 à 4 atomes

de carbone en chaîne droite ou ramifiée et les atomes d'halogène sont le fluor, le chlore, le brome et l'iode.

Les composés de formule (I) à l'exception de la 6-phényl-7H-imidazo[1,2-a]pyrazine-8-one sont nouveaux et en tant que tels font partie de l'invention.

Les composés de formule (I) nouveaux peuvent être préparés par désalkylation et désalifcation des dérivés de formule :



dans laquelle R_1 et R_2 ont les mêmes significations que dans la formule (I), alk représente un radical alkyle et Hal représente un atome d'halogène et, de préférence, un atome de brome.

Cette réaction s'effectue, de préférence, en présence d'imidazole, à une température comprise entre 100 et 200°C.

Les dérivés de formule (II) peuvent être obtenus par action des dérivés de formule :



dans laquelle R_1 et R_2 ont les mêmes significations que dans la formule (I) et Hal représente un atome d'halogène, sur un 1-alkylimidazole-2-carboxamide.

Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylformamide et l'acétonitrile, à une température comprise entre 50 et 150°C.

Les 1-alkylimidazole-2-carboxamides peuvent être obtenus par adaptation ou application de la méthode décrite par D. D. DAVEY, J. Org. Chem., 52, 4379 (1987).

Les dérivés de formule (III) sont commercialisés ou peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites par K. SCHANK, Chem. Ber., 102, 385 (1969); A. ARCORIA, J. Het. Chem., 12, 385 (1975), R.M. LAIRD et R.E. PARKER, J. Am. Chem. Soc., 83, 4277 (1961), J.N. CHATTERJEA, J. Indian Chem. Soc., 32, 265 (1955) et J. Indian Chem. Soc., 34, 347 (1957), K. YAMAGUCHI et H. SHOJI., J. Pharm. Soc. Japan, 74, 20 (1954), M. I. SHEVCHUK et A. V. DOMBROVSKII, Zh. Obshch. Khim., 33, 1135 (1963), W. T. CALDWELL et G. C. SCHWEIKER, J. Am. Chem. Soc., 75, 5884 (1953), R. FUCHS, J. Am. Chem. Soc., 78, 5612 (1956), dans le brevet WO 91/09857 et dans les exemples.

Les composés de formule (I) peuvent être purifiés par les méthodes connues habituelles, par exemple par cristallisation, chromatographie ou extraction.

Les composés de formule (I) peuvent être éventuellement transformés en sels d'addition avec un acide minéral ou organique par action d'un tel acide au sein d'un solvant organique tel qu'un alcool, une cétone, un éther ou un solvant chloré.

Ces sels font également partie de l'invention.

Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques tels que acétate, propionate, succinate, benzoate, fumarate, maléate, oxalate, méthanesulfonate, iséthionate, théophyllinacétate, salicylate, méthylène-bis- β -oxynaphtoate, chlorhydrate, sulfate, nitrate et phosphate.

Les composés de formule (I) présentent des propriétés pharmacologiques intéressantes. Ce sont des antagonistes non compétitifs du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA) et, plus particulièrement, ce sont des ligands pour les sites modulateurs de la glycine du récepteur NMDA.

Par ailleurs, certains composés de formule (I) et, en particulier, ceux pour lesquels R₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical phényle et R₂ représente un radical phényle, 4-chlorophényle, 4-phénylphényle, 3,4-dichlorophényle, 2-, 3- ou 4-pyridyle ou 2- ou 3-furyle sont également des

antagonistes du récepteur de l'acide α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-8-isoxazolepropionique (AMPA), connu aussi sous le nom de récepteur du quisqualate.

- Ces composés sont donc utiles pour traiter ou prévenir toutes les is-
- 5 chémies (telles l'ischémie focale ou globale) consécutives à des accidents vasculaires cérébraux, un arrêt cardiaque, une hypotension artérielle, une paralysie cérébrale, une intervention chirurgicale cardiaque ou pulmonaire ou une hypoglycémie sévère. Ils sont également utiles dans le traitement des effets dus à une anoxie, qu'elle soit périnatale ou consécutive à une noyade,
- 10 une suffocation, un empoisonnement au CO ou à des lésions cérébro-spinales. Ces composés peuvent également être utilisés pour traiter ou prévenir l'évolution de maladies neurodégénératives, de la chorée d'HUNTINGTON, de la maladie d'ALZHEIMER, de la démence sénile, de la sclérose latérale amyotrophique, de l'atrophie olivo-pontocérébelleuse et de la
- 15 maladie de PARKINSON. Ces composés peuvent aussi être utilisés vis-à-vis des manifestations épileptogènes et/ou convulsives, pour le traitement des traumatismes cérébraux ou spinaux, pour combattre un empoisonnement dû à des toxines agonistes des récepteurs glutamatergiques, de l'anxiété (KEHNE et coll., Eur. J. Pharmacol., 193, 283 (1991), de la dépression
- 20 (TRULLAS et coll., Eur. J. Pharmacol., 185, 1 (1990), de la schizophrénie (REYNOLDS, TIPS, 13, 116 (1992), en tant qu'analgésiques (DICKENSON et coll., Neurosc. Letters, 121, 263 (1991), antianorexiques (SORRELS et coll., Brain Res., 572, 265 (1992), antimigraineux, antiémétiques et pour traiter les empoisonnements par des neurotoxines ou d'autres substances
- 25 agonistes du récepteur NMDA, ainsi que les troubles neurologiques associés aux maladies virales telles que le sida (LIPTON et coll., Neuron, 7, 111 (1991)), la rage, la rougeole et le tétanos (BAGETTA et coll., Br. J. Pharmacol., 101, 776 (1990). Ces composés sont aussi utiles pour la prévention des symptômes d'abstinence aux drogues et à l'alcool et de l'inhibition
- 30 tion de l'accoutumance et de la dépendance aux opiacés.

L'affinité des composés de formule (I) pour le site glycine lié au récepteur NMDA a été déterminée en étudiant l'antagonisme de la fixation spécifique du [3 H]-DCKA sur des membranes de cortex cérébral de rat selon la méthode décrite par T. CANTON et coll., J. Pharm. Pharmacol., 44, 812

(1992). Le [^3H]-DCKA (20nM) est mis à incuber en présence de 0,1 mg de protéines à 4°C pendant 30 minutes dans du tampon HEPES 50 mM, pH7,5. La fixation non spécifique est déterminée en présence de glycine 1mM. La radioactivité liée est séparée par filtration sur filtres Whatman GF/B. L'activité inhibitrice de ces produits est généralement inférieure ou égale à 100 μM .

L'affinité des composés de formule (I) vis-à-vis du récepteur AMPA a été déterminée en étudiant l'antagonisme de la fixation spécifique du [^3H]-AMPA sur des membranes de cortex cérébral de rat (HONORE et coll., Neuroscience letters, 54, 27 (1985)). Le [^3H]-AMPA est mis à incuber en présence de 0,2 mg de protéines à 4°C pendant 30 minutes dans du tampon KH_2PO_4 10mM, KSCN 100mM, pH7,5. La fixation non spécifique est déterminée en présence de L-glutamate 1mM. La radioactivité liée est séparée par filtration sur filtres PHARMACIA (Printed Filtermate A). L'activité inhibitrice de ces produits est généralement inférieure à 100 μM .

Les composés de formule (I) présentent une toxicité faible. Leur DL50 est supérieure à 50 mg/kg par voie IP chez la souris.

Les composés de formule (I) préférés sont les suivants :

- 6-phényl-7H-imidazo[1,2-a]pyrazine-8-one,
- 6-(4-chlorophényl)-7H-imidazo[1,2-a]pyrazine-8-one,
- 6-(2-pyridyl)-7H-imidazo[1,2-a]pyrazine-8-one,
- 6-(2-furyl)-7H-imidazo[1,2-a]pyrazine-8-one,
- 5-méthyl-6-phényl-7H-imidazo[1,2-a]pyrazine-8-one
- 6-(3,4-dichlorophényl)-7H-imidazo[1,2-a]pyrazine-8-one,
- 5,6-diphényl-7H-imidazo[1,2-a]pyrazine-8-one.

Les exemples suivants illustrent l'invention.

EXEMPLE 1

Une solution agitée et maintenue sous atmosphère d'azote de 4,5 g de bromure de 1-méthyl-8-oxo-6-phényl-7,8-dihydro-imidazo[1,2-a]pyrazinium dans 24 g d'imidazole est chauffée pendant 20 heures à 175°C, refroidie à 100°C puis versée sur 180 g d'un mélange d'eau et de glace (50-50 en poids). Le solide est séparé par filtration, lavé 2 fois avec 60 cm^3 au total d'eau distillée

et séché sous pression réduite. Le produit obtenu (2,8 g) est dissous dans 150 cm³ d'éthanol bouillant et la solution, additionnée de noir décolorant, est filtrée à chaud, refroidie et conservée pendant 1 heure à une température voisine de 5°C. Les cristaux sont séparés par filtration, lavés avec 10 cm³ d'éthanol glacé et séchés sous pression réduite (1 mm Hg; 0,13 kPa) à 50°C. On obtient ainsi 1,6 g de 6-phényl-7H-imidazo[1,2-a]pyrazine-8-one fondant à 264°C. Spectre de R.M.N.: [300 MHz; (CD₃)₂SO d₆; δ en ppm] : 7,52 (mt, 3H : -H en 3, -H en 4 et -H en 5 du phényl); 7,54 et 7,86 (2s larges, 1H chacun : -H de l'imidazole); 7,71 (d large, J=8 Hz, 2H : -H en 2 et -H en 6 du phényl); 7,92 (s, 1H : =CH-N); 11,53 (mf, 1H : -CONH-).

Le bromure de 1-méthyl-8-oxo-6-phényl-7,8-dihydro-imidazo[1,2-a]pyrazinium peut être préparé de la façon suivante : une solution agitée de 3,9 g de 2-bromoacétophénone et de 2 g de 1-méthylimidazole-2-carboxamide dans 60 cm³ d'acétonitrile est maintenue à l'ébullition pendant 20 heures et refroidie à 15°C. Les cristaux sont séparés par filtration, lavés avec de l'éther éthylique et séchés sous pression réduite. On obtient ainsi 4,5 g de bromure de 1-méthyl-8-oxo-6-phényl-7,8-dihydro-imidazo[1,2-a] pyrazinium.

Le 1-méthylimidazole-2-carboxamide peut être préparé comme décrit par D. D. DAVEY, J. Org. Chem., 52, 4379 (1987).

20 EXEMPLE 2

On opère comme à l'exemple 1 mais à partir de 4,5 g de bromure de 6-(3-chlorophényl)-1-méthyl-8-oxo-7,8-dihydro-imidazo[1,2-a]pyrazinium et de 20 g d'imidazole. Le produit brut (2,8 g) est dissous dans 350 cm³ de méthanol bouillant et la solution, additionnée de noir décolorant, est filtrée à chaud. Le filtre est lavé 2 fois avec 150 cm³ au total de méthanol bouillant, puis le filtrat et le lavage sont réunis, concentrés sous pression réduite (15 mm Hg; 2 kPa) à 40°C de façon à ramener leur volume à 50 cm³ et conservés pendant 16 heures à une température voisine de 5°C. Les cristaux sont séparés par filtration, lavés 2 fois avec 20 cm³ au total de méthanol glacé et séchés sous pression réduite (1 mm Hg; 0,13 kPa) à 60°C. On obtient ainsi 1,8 g de 6-(3-chlorophényl)-7H-imidazo[1,2-a] pyrazine-8-one fondant à 292°C (décomposition). Spectre de R.M.N.: [300 MHz; (CD₃)₂SO d₆; δ en ppm] : 7,52 (mt, 2H : -H en 4 et -H en 5 du phényl); 7,54 et 7,85 (2s

larges, 1H chacun : -H de l'imidazole); 7,68 (d large, J=8 Hz, 1H: -H en 6 du phényl); 7,82 (s large, 1H : -H en 2 du phényl); 8,01 (s, 1H : =CH-N); 11,60 (mf, 1H : -CONH-).

Le bromure de 6-(3-chlorophényl)-1-méthyl-8-oxo-7,8-dihydro-imidazo[1,2-a]pyrazinium peut être préparé comme à l'exemple 1 pour la
5 préparation du bromure de 1-méthyl-8-oxo-6-phényl-7,8-dihydro-imidazo[1,2-a]pyrazinium mais à partir de 5,2 g de 2-bromo-3'-chloroacétophénone à 85% et de 2 g de 1-méthylimidazole-2-carboxamide dans 60 cm³ d'acétonitrile. On obtient ainsi 4,5 g de bromure de 6-(3-chlorophényl)-1-
10 méthyl-8-oxo-7,8-dihydro-imidazo[1,2-a] pyrazinium.

La 2-bromo-3'-chloroacétophénone peut être préparée comme décrit par R. M. LAIRD et R. E. PARKER, J. Am. Chem. Soc., 83, 4277 (1961).

EXEMPLE 3

On opère comme à l'exemple 1 mais à partir de 5 g de bromure de 6-(4-
15 chlorophényl)-1-méthyl-8-oxo-7,8-dihydro-imidazo[1,2-a]pyrazinium et de 24 g d'imidazole. Le produit brut (4,4 g) est recristallisé dans 500 cm³ de méthanol et on obtient ainsi 1,7 g de 6-(4-chlorophényl)-7H-imidazo[1,2-a]pyrazine-8-one fondant à 300°C (décomposition). Spectre de
20 R.M.N.: (200 MHz; (CD₃)₂SO d6; δ en ppm) : 7,53 et 7,83 (2d, J=1 Hz, 1H chacun : -H de l'imidazole); 7,60 (d, J=8 Hz, 2H : -H en 3 et -H en 5 du phényl); 7,75 (d, J=8 Hz, 2H : -H en 2 et -H en 6 du phényl); 7,97 (s, 1H: =CH-N); 11,60 (mf, 1H: -CONH-).

Le bromure de 6-(4-chlorophényl)-1-méthyl-8-oxo-7,8-dihydro-imidazo[1,2-a]pyrazinium peut être préparé comme à l'exemple 1 pour la
25 préparation du bromure de 1-méthyl-8-oxo-6-phényl-7,8-dihydro-imidazo[1,2-a]pyrazinium mais à partir de 4,5 g de 2-bromo-4'-chloroacétophénone et de 2 g de 1-méthylimidazole-2-carboxamide dans 60 cm³ d'acétonitrile. On obtient ainsi 4,6 g de bromure de 6-(4-chlorophényl)-1-méthyl-8-oxo-7,8-dihydro-imidazo[1,2-a]pyrazinium.

30 EXEMPLE 4

On opère comme à l'exemple 1 mais à partir de 3,3 g de bromure de 1-méthyl-6-(2-méthylphényl)-8-oxo-7,8-dihydro-imidazo[1,2-a]pyrazinium et de 16 g d'imidazole. Le produit brut (3,2 g) est recristallisé dans 25 cm³ de méthanol et on obtient ainsi 1,15 g de 6-(2-méthylphényl)-7H-imidazo[1,2-a]pyrazine-8-one fondant à 250°C. Spectre de R.M.N.: (200 MHz; (CD₃)₂SO d₆; δ en ppm) : 2,33 (s, 3H: -CH₃); de 7,25 à 7,45 (mt, 4H : -H aromatiques); 7,50 (s, 1H : =CH-N); 7,52 et 7,82 (2d, J=1 Hz, 1H chacun : -H de l'imidazole); 11,39 (mf, 1H : -CONH-).

Le bromure de 1-méthyl-6-(2-méthylphényl)-8-oxo-7,8-dihydro-imidazo[1,2-a]pyrazinium peut être préparé comme à l'exemple 1 pour la préparation du bromure de 1-méthyl-8-oxo-6-phényl-7,8-dihydro-imidazo[1,2-a]pyrazinium mais à partir de 4,5 g de 2-bromo-2'-méthylacétophénone et de 2 g de 1-méthylimidazole-2-carboxamide dans 60 cm³ d'acétonitrile. On obtient ainsi 1,5 g de bromure de 1-méthyl-6-(2-méthylphényl)-8-oxo-7,8-dihydro-imidazo[1,2-a]pyrazinium.

La 2-bromo-2'-méthylacétophénone peut être préparée comme décrit par J.N. CHATTERJEA, J. Indian Chem. Soc., 32, 265 (1955).

EXEMPLE 5

On opère comme à l'exemple 1 mais à partir de 3,3 g de bromure de 1-méthyl-6-(3-méthylphényl)-8-oxo-7,8-dihydro-imidazo[1,2-a]pyrazinium et de 15 g d'imidazole. Le produit brut (2,1 g) est recristallisé dans 135 cm³ de méthanol et on obtient ainsi 1,2 g de 6-(3-méthylphényl)-7H-imidazo[1,2-a]pyrazine-8-one fondant à 287°C (décomposition). Spectre de R.M.N.: (300 MHz; (CD₃)₂SO d₆; δ en ppm) : 2,36 (s, 3H : -CH₃); 7,27 (d, J=8 Hz, 1H : -H en 4 du phényl); 7,36 (t, J=8 Hz, 1H : -H en 5 du phényl); 7,50 (d, J=8 Hz, 1H : -H en 6 du phényl); 7,53 et 7,78 (2s larges, 1H chacun : -H de l'imidazole); 7,55 (s large, 1H : -H en 2 du phényl); 7,90 (s, 1H : =CH-N); 11,60 (mf, 1H : -CONH-).

Le bromure de 1-méthyl-6-(3-méthylphényl)-8-oxo-7,8-dihydro-imidazo[1,2-a]pyrazinium peut être préparé comme à l'exemple 1 pour la préparation du bromure de 1-méthyl-8-oxo-6-phényl-7,8-dihydro-imidazo[1,2-a]pyrazinium mais à partir de 4,3 g de 2-bromo-3'-méthylacéto-

phénone et de 2 g de 1-méthylimidazole-2-carboxamide dans 60 cm³ d'acétonitrile. On obtient ainsi 4,3 g de bromure de 1-méthyl-6-(3-méthylphényl)-8-oxo-7,8-dihydro-imidazo[1,2-a]pyrazinium.

La 2-bromo-3'-méthylacétophénone peut être préparée comme décrit par J. N. CHATTERJEA, J. Indian Chem. Soc., 34, 347 (1957).

EXEMPLE 6

On opère comme à l'exemple 1 mais à partir de 3,9 g de bromure de 1-méthyl-6-(4-méthylphényl)-8-oxo-7,8-dihydro-imidazo[1,2-a]pyrazinium et de 18 g d'imidazole. Le produit brut (3 g) est dissous dans 700 cm³ de méthanol bouillant et la solution, additionnée de noir décolorant, est filtrée à chaud. Le filtre est lavé avec 50 cm³ de méthanol bouillant, puis le filtrat et le lavage sont réunis, concentrés sous pression réduite (15 mm Hg; 2 kPa) à 40°C de façon à ramener leur volume à 50 cm³ et conservés pendant 60 heures à une température voisine de 5°C. Les cristaux sont séparés par filtration, lavés avec 5 cm³ de méthanol glacé et séchés sous pression réduite (1 mm Hg; 0,13 kPa) à 60°C. On obtient ainsi 1,75 g de 6-(4-méthylphényl)-7H-imidazo[1,2-a]pyrazine-8-one fondant à 330°C (sublimation). Spectre de R.M.N.: (300 MHz; (CD₃)₂SO d₆; δ en ppm) : 2,36 (s, 3H : -CH₃); 7,34 (d, J=8 Hz, 2H : -H en 3 et -H en 5 du phényl); 7,54 et 7,85 (2d, J=1 Hz, 1H chacun : -H de l'imidazole); 7,62 (d, J=8 Hz, 2H : -H en 2 et -H en 6 du phényl); 7,88 (s, 1H : =CH-N); 11,50 (mf, 1H : -CONH-).

Le bromure de 1-méthyl-6-(4-méthylphényl)-8-oxo-7,8-dihydro-imidazo[1,2-a]pyrazinium peut être préparé comme à l'exemple 1 pour la préparation du bromure de 1-méthyl-8-oxo-6-phényl-7,8-dihydro-imidazo[1,2-a]pyrazinium mais à partir de 4,1 g de 2-bromo-4'-méthylacétophénone et de 2 g de 1-méthylimidazole-2-carboxamide dans 60 cm³ d'acétonitrile. On obtient ainsi 3,9 g de bromure de 1-méthyl-6-(4-méthylphényl)-8-oxo-7,8-dihydro-imidazo[1,2-a]pyrazinium.

La 2-bromo-4'-méthylacétophénone peut être préparée comme décrit par K. YAMAGUCHI et H. SHOJI, J. Pharm. Soc. Japan, 74, 20 (1954).

EXEMPLE 7

On opère comme à l'exemple 1 mais à partir de 5,1 g de bromure de 1-méthyl-6-(3-nitrophényl)-8-oxo-7,8-dihydro-imidazo[1,2-a]pyrazinium et de 24 g d'imidazole. 1,4 g de produit brut (sur les 3,2 g obtenus au total) est chromatographié sur 84 g de gel de silice neutre (0,020-0,045 mm) contenus
5 dans une colonne de 3,1 cm de diamètre en éluant sous pression par un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol (90-10 en volumes) et en recueillant des fractions de 20 cm³. Les fractions 35 à 85 sont concentrées à sec sous pression réduite (15 mm Hg; 2 kPa) à 50°C. Le produit obtenu (0,6 g) est dissous dans 5 cm³ de diméthylformamide bouillant et la solution,
10 additionnée de noir décolorant, est filtrée à chaud, refroidie et conservée pendant 16 heures à une température voisine de 5°C. Les cristaux sont séparés par filtration, lavés avec du diméthylformamide glacé et avec de l'éthanol glacé puis séchés sous pression réduite (1 mm Hg; 0,13 kPa) à 60°C. On obtient ainsi 0,15 g de 6-(3-nitrophényl)-7H-imidazo[1,2-a]pyrazine-
15 8-one fondant à 350°C (sublimation). Spectre de R.M.N.: (300 MHz; (CD₃)₂SO d₆; δ en ppm) : 7,57 et 7,89 (2s larges, 1H chacun : -H de l'imidazole); 7,85 (t, J=8,5 Hz, 1H : -H en 5 du phényl); 8,13 (s, 1H : =CH-N); 8,17 (d large, J=8,5 Hz, 1H : -H en 6 du phényl); 8,34 (d large, J=8,5 Hz, 1H : -H en 4 du phényl); 8,60 (s large, 1H : -H en 2 du phényl); 11,80 (mf, 1H :
20 -CONH-).

Le bromure de 1-méthyl-6-(3-nitrophényl)-8-oxo-7,8-dihydro-imidazo[1,2-a]pyrazinium peut être préparé comme à l'exemple 1 pour la préparation du bromure de 1-méthyl-8-oxo-6-phényl-7,8-dihydro-imidazo[1,2-a]pyrazinium mais à partir de 4,5 g de 2-bromo-3'-nitroacéto-
25 phénone et de 2 g de 1-méthylimidazole-2-carboxamide dans 60 cm³ d'acétonitrile. On obtient ainsi 5,1 g de bromure de 1-méthyl-6-(3-nitrophényl)-8-oxo-7,8-dihydro-imidazo[1,2-a]pyrazinium.

La 2-bromo-3'-nitroacétophénone peut être préparée comme décrit par M. I. SHEVCHUK et A. V. DOMBROVSKII, Zh. Obshch. Khim., 33, 1135 (1963).

30 EXEMPLE 8

On opère comme à l'exemple 1 mais à partir de 6 g de bromure de 1-méthyl-6-(4-nitrophényl)-8-oxo-7,8-dihydro-imidazo[1,2-a]pyrazinium et de 24 g d'imidazole. Le produit brut (4,5 g) est recristallisé dans 50 cm³ de

diméthylformamide et on obtient ainsi 0,96 g de 6-(4-nitrophényl)-7H-imidazo[1,2-a]pyrazine-8-one fondant à 400°C (décomposition). Spectre de R.M.N.: (300 MHz; $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 ; δ en ppm) : 7,58 et 7,90 (2s larges, 1H chacun : -H de l'imidazole); 8,02 (d, $J=8,5$ Hz, 2H : -H en 2 et -H en 6 du phényl); 8,15 (s, 1H : =CH-N); 8,38 (d, $J=8,5$ Hz, 2H : -H en 3 et -H en 5 du phényl); 11,80 (mf, 1H : -CONH-).

Le bromure de 1-méthyl-6-(4-nitrophényl)-8-oxo-7,8-dihydro-imidazo[1,2-a]pyrazinium peut être préparé comme à l'exemple 1 pour la préparation du bromure de 1-méthyl-8-oxo-6-phényl-7,8-dihydro-imidazo[1,2-a]pyrazinium mais à partir de 4,6 g de 2-bromo-4'-nitroacétophénone et de 2 g de 1-méthylimidazole-2-carboxamide dans 60 cm^3 d'acétonitrile. On obtient ainsi 6 g de bromure de 1-méthyl-6-(4-nitrophényl)-8-oxo-7,8-dihydro-imidazo[1,2-a]pyrazinium.

La 2-bromo-4'-nitroacétophénone peut être préparée comme décrit par M. I. SHEVCHUK et A. V. DOMBROVSKII, Zh. Obshch. Khim., 33, 1135 (1963).

EXEMPLE 9

2,6 g de brome sont ajoutés goutte à goutte en 5 minutes à une température voisine de 25°C à une solution de 2,3 g de 3'-cyanoacétophénone dans 40 cm^3 de chloroforme. Le mélange est agité pendant 20 minutes à la même température puis concentré à sec sous pression réduite (15 mm Hg; 2 kPa) à 40°C. Le produit obtenu (5,6 g) est additionné de 75 cm^3 d'acétonitrile et de 2 g de 1-méthylimidazole-2-carboxamide puis le mélange est agité à l'ébullition pendant 24 heures. Après refroidissement à 20°C, les cristaux sont séparés par filtration, lavés successivement avec 15 cm^3 d'acétonitrile, 15 cm^3 d'éther éthylique et séchés sous pression réduite (15 mm Hg; 2 kPa) à 60°C. Le produit obtenu (3,9 g) est chauffé pendant 24 heures à 175°C dans 24 g d'imidazole et le mélange, refroidi à 100°C, est versé sur un mélange de 75 g de glace et de 75 g d'eau distillée. L'insoluble est séparé par filtration, lavé avec 50 cm^3 d'eau distillée et séché sous pression réduite. Le produit obtenu (1,65 g) est chromatographié sur 96 g de gel de silice neutre (0,020-0,045 mm) contenus dans une colonne de 3,3 cm de diamètre en éluant sous pression par un mélange de dichlorométhane et de méthanol (93-7 en volumes) et en recueillant 3 fractions successivement de 100 cm^3 .

150 cm³ et 1850 cm³. La dernière fraction est concentrée à sec sous pression réduite (15 mm Hg; 2 kPa) à 50°C. Le produit obtenu (0,9 g) est dissous dans 30 cm³ de diméthylformamide bouillante et la solution, additionnée de noir décolorant, est filtrée à chaud, refroidie et conservée pendant 16 heures à une température voisine de 5°C. Les cristaux sont séparés par filtration, lavés successivement avec 5 cm³ de diméthylformamide glacée, 2 fois avec 20 cm³ au total d'eau distillée et avec 10 cm³ d'éthanol et séchés sous pression réduite (1 mm Hg; 0,13 kPa) à 60°C. On obtient ainsi 0,65 g de 6-(3-cyanophényl)-7H-imidazo[1,2-a]pyrazine-8-one fondant à 335°C (décomposition). Spectre de R.M.N.: (200 MHz; (CD₃)₂SO d₆; δ en ppm) : 7,54 et 7,83 (2s larges, 1H chacun : -H de l'imidazole); 7,72 (t, J=8 Hz, 1H : -H en 5 du phényl); 7,94 et 8,03 (2d larges, J=8,5 Hz, 1H chacun : -H en 4 et -H en 6 du phényl); 8,05 (s, 1H : =CH-N); 8,23 (s large, 1H : -H en 2 du phényl); 11,60 (mf, 1H : -CONH-).

15 EXEMPLE 10

Une solution agitée de 4,3 g de 2-bromo-4'-cyanoacétophénone et de 2 g de 1-méthylimidazole-2-carboxamide dans 60 cm³ d'acétonitrile est maintenue à l'ébullition pendant 6 heures et refroidie à 15°C. Les cristaux sont séparés par filtration, lavés avec 15 cm³ d'acétonitrile et séchés sous pression réduite. Le produit obtenu (4,9 g) est chauffé pendant 20 heures à 175°C dans 25 g d'imidazole et le mélange refroidi à 100°C est versé sur 150 g d'un mélange d'eau et de glace (50-50 en poids). Le solide est séparé par filtration, lavé avec 15 cm³ d'eau distillée et séché sous pression réduite. Le produit obtenu (4,2 g) est dissous dans 60 cm³ de diméthylformamide bouillant et la solution, additionnée de noir décolorant, est filtrée à chaud, refroidie et conservée pendant 16 heures à une température voisine de 5°C. Les cristaux sont séparés par filtration, lavés successivement avec 10 cm³ de diméthylformamide glacée, 2 fois avec 20 cm³ au total d'eau distillée puis avec 10 cm³ d'éthanol glacé et séchés sous pression réduite (1 mm Hg; 0,13 kPa) à 80°C. On obtient ainsi 1,45 g de 6-(4-cyanophényl)-7H-imidazo[1,2-a]pyrazine-8-one fondant à 356°C (décomposition). Spectre de R.M.N.: (200 MHz; (CD₃)₂SO d₆; δ en ppm) : 7,54 et 7,84 (2d, J=1 Hz, 1H chacun : -H de l'imidazole); 7,90 et 8,00 (2d, J=8,5 Hz, 2H chacun : -H aromatiques); 8,08 (s, 1H : =CH-N); 11,67 (mf, 1H : -CONH-).

EXEMPLE 11

On opère comme à l'exemple 1 mais à partir de 8,9 g de bromure de 1-méthyl-8-oxo-6-(4-trifluorométhylphényl)-7,8-dihydro-imidazo[1,2-a]pyrazinium et de 40 g d'imidazole. Le produit brut (5 g) est dissous dans 170 cm³ d'éthanol bouillant et la solution, additionnée de noir décolorant, est filtrée à chaud et conservée pendant 16 heures à une température voisine de 5°C. Les cristaux sont séparés par filtration, lavés avec 25 cm³ d'un mélange d'eau et de méthanol (50-50 en volumes) et séchés sous pression réduite (1 mm Hg; 0,13 kPa) à 70°C. On obtient ainsi 3 g de 6-(4-trifluorométhylphényl)-7H-imidazo[1,2-a]pyrazine-8-one fondant à 290°C. Spectre de R.M.N.: (200 MHz; (CD₃)₂SO d₆; δ en ppm) : 7,54 et 7,84 (2d, J=1 Hz, 1H chacun : -H de l'imidazole); 7,90 et 8,00 (2d, J=8,5 Hz, 2H chacun : -H aromatiques); 8,08 (s, 1H : =CH-N); 11,67 (mf, 1H : -CONH-).

Le bromure de 1-méthyl-8-oxo-6-(4-trifluorométhylphényl)-7,8-dihydro-imidazo[1,2-a]pyrazinium peut être préparé comme à l'exemple 1 pour la préparation du bromure de 1-méthyl-8-oxo-6-phényl-7,8-dihydro-imidazo[1,2-a]pyrazinium mais à partir de 10,2 g de 2-bromo-4'-trifluorométhylacétophénone à 80% et de 3,2 g de 1-méthylimidazole-2-carboxamide dans 100 cm³ d'acétonitrile. On obtient ainsi 8,9 g de bromure de 1-méthyl-8-oxo-6-(4-trifluorométhylphényl)-7,8-dihydro-imidazo[1,2-a]pyrazinium.

La 2-bromo-4'-trifluorométhylacétophénone peut être préparée comme décrit par W. T. CALDWELL et G. C. SCHWEIKER, J. Am. Chem. Soc., 75, 5884 (1953).

EXEMPLE 12

On opère comme à l'exemple 1 mais à partir de 1,9 g de bromure de 1-méthyl-8-oxo-6-(4-trifluorométhoxyphényl)-7,8-dihydro-imidazo[1,2-a]pyrazinium et de 9 g d'imidazole. Le produit brut (1,15 g) est chromatographié sur 60 g de gel de silice neutre (0,020-0,045 mm) contenus dans une colonne de 2,9 cm de diamètre en éluant sous pression par un mélange de dichlorométhane et de méthanol (93-7 en volumes) et en recueillant des fractions de 15 cm³. Les fractions 12 à 24 sont concentrées à sec sous pression réduite (15 mm Hg; 2 kPa) à 50°C. Le produit obtenu (0,5 g) est dissous dans

15 cm³ d'isopropanol bouillant et la solution, additionnée de noir décolorant, est filtrée à chaud. Le filtre est lavé avec 5 cm³ d'isopropanol bouillant, puis le filtrat et le lavage sont réunis, concentrés sous pression réduite (15 mm Hg; 2 kPa) à 40°C de façon à ramener leur volume à 5 cm³ et
5 conservés pendant 16 heures à une température voisine de 5°C. Les cristaux sont séparés par filtration, lavés avec 2 cm³ d'isopropanol glacé et séchés sous pression réduite (1 mm Hg; 0,13 kPa) à 60°C. On obtient ainsi 0,44 g de 6-(4-trifluorométhoxyphényl)-7H-imidazo[1,2-a]pyrazine-8-one fondant à 235°C. Spectre de R.M.N.: (200 MHz; (CD₃)₂SO d₆; δ en ppm) : 7,51 (d, J=8
10 Hz, 2H : -H en 3 et -H en 5 du phényl); 7,52 et 7,83 (2d, J=1 Hz, 1H chacun : -H de l'imidazole); 7,79 (d, J=8 Hz, 2H : -H en 2 et -H en 6 du phényl); 7,92 (s, 1H : =CH-N); 11,60 (mf, 1H : -CONH-).

Le bromure de 1-méthyl-8-oxo-6-(4-trifluorométhoxyphényl)-7,8-dihydro-imidazo[1,2-a]pyrazinium peut être préparé comme à l'exemple 1 pour la prépa-
15 ration du bromure de 1-méthyl-8-oxo-6-phényl-7,8-dihydro-imidazo[1,2-a]pyrazinium mais à partir de 2 g de 2-bromo-4'-trifluorométhoxycétophénone et de 0,75 g de 1-méthylimidazole-2-carboxamide dans 25 cm³ d'acétonitrile. On obtient ainsi 1,9 g de bromure de 1-méthyl-8-oxo-6-(4-trifluorométhoxyphényl)-7,8-dihydro-imidazo[1,2-a]pyrazinium.

20 EXEMPLE 13

On opère comme à l'exemple 1 mais à partir de 5,4 g de bromure de 1-méthyl-6-(4-méthoxyphényl)-8-oxo-7,8-dihydro-imidazo[1,2-a]pyrazinium et de 24 g d'imidazole. Le produit brut (3,9 g) est chromatographié sur 135 g de gel de silice neutre (0,020-0,045 mm) contenus dans une colonne de 3,6 cm
25 de diamètre en éluant sous pression par un mélange de dichlorométhane et de méthanol (93-7 en volumes) et en recueillant des fractions de 40 cm³. Les fractions 25 à 150 sont concentrées à sec sous pression réduite (15 mm Hg; 2 kPa) à 50°C. Le produit obtenu (0,5 g) est dissous dans 75 cm³ de méthanol bouillant et la solution, additionnée de noir décolorant, est filtrée à
30 chaud. Le filtre est lavé avec 10 cm³ de méthanol bouillant, puis le filtrat et le lavage sont réunis, concentrés sous pression réduite (15 mm Hg; 2 kPa) à 40°C de façon à ramener leur volume à 10 cm³ et conservés pendant 16 heures à une température voisine de 5°C. Les cristaux sont séparés par

filtration, lavés avec 5 cm³ de méthanol glacé et séchés sous pression réduite (1 mm Hg; 0,13 kPa) à 60°C. On obtient ainsi 0,38 g de 6-(4-méthoxyphényl)-7H-imidazo[1,2-a]pyrazine-8-one fondant à 288°C (décomposition). Spectre de R.M.N.: (200 MHz; (CD₃)₂SO d₆; δ en ppm) :

5 3,80 (s, 3H : -OCH₃); 7,05 (d, J=8,5 Hz, 2H : -H en 3 et -H en 5 du phényl); 7,52 et 7,80 (2d, J=1 Hz, 1H chacun : -H de l'imidazole); 7,62 (d, J=8,5 Hz, 2H : -H en 2 et -H en 6 du phényl); 7,79 (s, 1H : =CH-N); 11,40 (mf, 1H : -CONH-).

Le bromure de 1-méthyl-6-(4-méthoxyphényl)-8-oxo-7,8-dihydro-imidazo[1,2-a]pyrazinium peut être préparé comme à l'exemple 1 pour la préparation du bromure de 1-méthyl-8-oxo-6-phényl-7,8-dihydro-imidazo[1,2-a]pyrazinium mais à partir de 4,5 g de 2-bromo-4'-méthoxyacétophénone et de 2 g de 1-méthylimidazole-2-carboxamide dans 60 cm³ d'acétonitrile. On obtient ainsi 5,4 g de bromure de 1-méthyl-6-(4-méthoxyphényl)-8-oxo-7,8-dihydro-imidazo[1,2-a]pyrazinium.

10
15

EXEMPLE 14

Une solution agitée de 5,7 g de 2-bromo-2',4'-dichloroacétophénone à 90% et de 2 g de 1-méthylimidazole-2-carboxamide dans 60 cm³ d'acétonitrile est maintenue à l'ébullition pendant 20 heures et refroidie à 15°C. Les cristaux

20 sont séparés par filtration, lavés avec de l'éther éthylique et séchés sous pression réduite. Le produit obtenu (4,9 g) est chauffé pendant 24 heures à 175°C dans 24 g d'imidazole et le mélange, refroidi à 100°C, est versé sur un mélange de 75 g de glace et de 75 g d'eau distillée. L'insoluble est séparé par filtration, lavé 2 fois avec 20 cm³ au total d'eau distillée et séché sous

25 pression réduite. Le produit obtenu (3,8 g) est dissous dans 300 cm³ d'isopropanol bouillant et la solution, additionnée de noir décolorant, est filtrée à chaud. Le filtrat est concentré sous pression réduite (15 mm Hg; 2 kPa) à 40°C de façon à ramener le volume à 75 cm³ et conservé pendant

30 filtration, lavés avec 5 cm³ d'isopropanol glacé et séchés sous pression réduite (1 mm Hg; 0,13 kPa) à 60°C. On obtient ainsi 2 g de 6-(2,4-dichlorophényl)-7H-imidazo[1,2-a]pyrazine-8-one fondant à 256°C. Spectre de R.M.N.: (300 MHz; (CD₃)₂SO d₆; δ en ppm) : 7,53 et 7,90 (2s, 1H chacun :

-H de l'imidazole); 7,60 (dd, J=8,5 et 1 Hz, 1H : -H en 5 du phényl); 7,67 (d, J=8,5 Hz, 1H : -H en 6 du phényl); 7,68 (s, 1H : =CH-N); 7,88 (d, J=1 Hz, 1H : -H en 3 du phényl); 11,52 (mf, 1H : -CONH-).

La 2-bromo-2',4'-dichloroacétophénone peut être préparée comme décrit
5 dans le brevet WO 91/09857.

EXEMPLE 15

Une solution agitée de 5,3 g de 2-bromo-3',4'-dichloroacétophénone à 95% et de 2 g de 1-méthylimidazole-2-carboxamide dans 60 cm³ d'acétonitrile est maintenue à l'ébullition pendant 20 heures et refroidie à 15°C. Les cristaux
10 sont séparés par filtration, lavés avec de l'éther éthylique et séchés sous pression réduite. Le produit obtenu (4,3 g) est chauffé pendant 24 heures à 175°C dans 24 g d'imidazole et le mélange, refroidi à 100°C, est versé sur un mélange de 75 g de glace et de 75 g d'eau distillée. L'insoluble apparu est
15 séparé par filtration, lavé 2 fois avec 20 cm³ au total d'eau distillée et séché sous pression réduite. Le produit obtenu (2,8 g) est dissous dans 250 cm³ de méthanol bouillant et la solution, additionnée de noir décolorant, est filtrée à chaud et conservée pendant 16 heures à une température voisine de 5°C. Les cristaux sont séparés par filtration, lavés avec 5 cm³ de méthanol glacé et séchés sous pression réduite (1 mm Hg; 0,13 kPa) à 60°C. On obtient
20 ainsi 0,97 g de 6-(3,4-dichlorophényl)-7H-imidazo[1,2-a]pyrazine-8-one fondant à 315°C. Spectre de R.M.N.: (300 MHz; (CD₃)₂SO d₆; δ en ppm) : 7,55 et 7,82 (2d, J=1 Hz, 1H chacun : -H de l'imidazole); 7,70 (dd, J=8,5 et 2,5 Hz, 1H : -H en 6 du phényl); 7,77 (d, J=8,5 Hz, 1H : -H en 5 du phényl); 7,99 (s, 1H : =CH-N); 8,01 (d, J=2,5 Hz, 1H : -H en 2 du phényl); 11,52 (mf,
25 1H : -CONH-).

La 2-bromo-3',4'-dichloroacétophénone peut être préparée comme décrit par R. FUCHS, J. Am. Chem. Soc., 78, 5612 (1956).

EXEMPLE 16

Une solution agitée de 4,75 g de 2-bromo-2'-acétonaphtone et de 2 g de
30 1-méthylimidazole-2-carboxamide dans 60 cm³ d'acétonitrile est maintenue à l'ébullition pendant 48 heures et refroidie à 15°C. Les cristaux sont séparés

par filtration, lavés avec de l'éther éthylique et séchés sous pression réduite. Le produit obtenu (5,45 g) est chauffé pendant 24 heures à 175°C dans 24 g d'imidazole et le mélange, refroidi à 100°C, est versé sur un mélange de 75 g de glace et de 75 g d'eau distillée. L'insoluble est séparé par filtration, lavé avec 50 cm³ d'eau distillée et séché sous pression réduite. Le produit obtenu (5 g) est dissous dans 25 cm³ de diméthylformamide bouillant et la solution, additionnée de noir décolorant, est filtrée à chaud. Le filtre est lavé 2 fois avec 20 cm³ au total de diméthylformamide bouillant puis le filtrat et le lavage sont réunis et conservés pendant 16 heures à une température voisine de 5°C. Les cristaux sont séparés par filtration, lavés successivement avec 10 cm³ de diméthylformamide glacé, avec 10 cm³ d'eau distillée et avec 10 cm³ d'éthanol glacé et séchés sous pression réduite (1 mm Hg; 0,13 kPa) à 60°C. On obtient ainsi 2,4 g de 6-(2-naphtyl)-7H-imidazo[1,2-a]pyrazine-8-one fondant à 297°C (décomposition). Spectre de R.M.N.: (300 MHz; (CD₃)₂SO d₆; δ en ppm) : 7,55 et 7,90 (2s larges, 1H chacun : -H de l'imidazole); 7,60 et 8,00 (2mt, 2H chacun : -H en 5, -H en 6 - -H en 7 et -H en 8 du naphthyl); 7,82 (dd, J=8,5 et 1 Hz, 1H : -H en 3 du naphthyl); 8,05 (d, J=8,5 Hz, 1H : -H en 4 du naphthyl); 8,09 (s, 1H : =CH-N); 8,32 (d, J=1 Hz, 1H : -H en 1 du naphthyl); 11,65 (mf, 1H : -CONH-).

20 EXEMPLE 17

Une solution agitée et maintenue sous atmosphère d'azote de 11,6 g de bromure de 1-méthyl-8-oxo-6-(2-pyridyl)-7,8-dihydro-imidazo[1,2-a]pyrazinium dans 55 g d'imidazole est chauffée pendant 6 heures à 175°C, refroidie à 95°C, additionnée de 50 cm³ d'éthanol, refroidie à une température voisine de 20°C puis additionnée de 50 cm³ d'acétone. Le solide est séparé par filtration, lavé à l'acétone et séché sous pression réduite. Le produit obtenu (5,6 g) est mis en suspension dans 1200 cm³ d'eau distillée bouillante et le mélange, additionné de noir décolorant, est filtré à chaud puis le filtre est lavé 2 fois avec 500 cm³ au total d'eau distillée bouillante. Le filtrat et le lavage sont réunis et conservés pendant 30 minutes à une température voisine de 5°C. Les cristaux sont séparés par filtration, et séchés sous pression réduite (1 mm Hg; 0,13 kPa) à 80°C. On obtient ainsi 1,1 g de 6-(2-pyridyl)-7H-imidazo[1,2-a]pyrazine-8-one fondant à 305°C. Spectre de R.M.N.: [300 MHz; (CD₃)₂SO d₆; δ en ppm] : 7,48 (dd, J=9 et 6,5

Hz, 1H : -H₅ de la pyridine); 7,55 et 7,93 (2 s larges, 1H chacun : -H de l'imidazole); 8,00 (dt, J=9 et 3 Hz, 1H : -H₄ de la pyridine); 8,05 (d, J=9 Hz, 1H : -H₃ de la pyridine); 8,48 (s, 1H : =CH-N); 8,70 (dd, J=6,5 et 3 Hz, 1H : -H₆ de la pyridine); 11,00 (mf, 1H : -CONH-).

- 5 Le bromure de 1-méthyl-8-oxo-6-(2-pyridyl)-7,8-dihydro-imidazo[1,2-a]pyrazinium peut être préparé de la façon suivante : une solution agitée et maintenue sous atmosphère d'azote de 29 g de bromhydrate de 2-bromoacétylpyridine et de 10 g de 1-méthylimidazole-2-carboxamide dans 300 cm³ de diméthylformamide est chauffée pendant 30 heures à 120°C,
- 10 refroidie à une température voisine de 20°C et additionnée de 60 cm³ d'éther éthylique. Après refroidissement à 5°C, les cristaux sont séparés par filtration, lavés avec 20 cm³ d'acétone et séchés sous pression réduite. On obtient ainsi 11,5 g de bromhydrate de bromure de 1-méthyl-8-oxo-6-(2-pyridyl)-7,8-dihydro-imidazo[1,2-a]pyrazinium.
- 15 Le bromhydrate de 2-bromoacétylpyridine peut être préparé comme décrit par K. SCHANK, Chem. Ber., 102, 385 (1969).

EXEMPLE 18

- Une solution agitée et maintenue sous atmosphère d'azote de 4,5 g de bromure de 6-(2-furyl)-1-méthyl-8-oxo-7,8-dihydro-imidazo[1,2-a]pyrazinium
- 20 dans 20 g d'imidazole est chauffée pendant 6 heures à 175°C, refroidie à 90°C, additionnée de 50 cm³ d'eau distillée puis versée sur 100 cm³ d'eau distillée. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le solide est séparé par filtration, lavé avec de l'eau distillée et séché sous pression réduite. Le produit obtenu (2,5 g) est dissous dans 200 cm³ d'éthanol
 - 25 bouillant et la solution, additionnée de noir décolorant, est filtrée à chaud, refroidie et conservée pendant 1 heure à une température voisine de 5°C. Les cristaux sont séparés par filtration, lavés avec 10 cm³ d'éthanol glacé et séchés sous pression réduite (1 mm Hg; 0,13 kPa) à 50°C. On obtient ainsi 1,1 g de 6-(2-furyl)-7H-imidazo[1,2-a]pyrazine-8-one fondant à 270°C.
 - 30 Spectre de R.M.N.: [200 MHz; (CD₃)₂SO d₆; δ en ppm : 6,65 (dd, J=3,5 et 2 Hz, 1H : -H₄ du furanne); 7,23 (d, J=3,5 Hz, 1H : -H₃ du furanne); 7,49 et 7,87 (2 d, J=1 Hz, 1H chacun : -H de l'imidazole); 7,83 (d, J=2 Hz, 1H : -H₅ du furanne); 7,95 (s, 1H : =CH-N); 11,57 (mf, 1H : -CONH-).

Le bromure de 6-(2-furyl)-1-méthyl-8-oxo-7,8-dihydro-imidazo[1,2-a]pyrazinium peut être préparé comme à l'exemple 1 pour la préparation du bromure de 1-méthyl-8-oxo-6-phényl-7,8-dihydro-imidazo[1,2-a]pyrazinium mais à partir de 4,5 g de 2-bromoacétylfuranne et de 3 g de 1-méthylimidazole-2-carboxamide dans 100 cm³ d'acétonitrile. On obtient ainsi 5,6 g de bromure de 6-(2-furyl)-1-méthyl-8-oxo-7,8-dihydro-imidazo[1,2-a]pyrazinium.

Le 2-bromoacétylfuranne peut être préparé comme décrit par A. ARCORIA, J. Het. Chem., 12, 385 (1975).

10 EXEMPLE 19

Une solution agitée et maintenue sous atmosphère d'azote de 11,2 g de bromure de 1,5-diméthyl-8-oxo-6-phényl-7,8-dihydro-imidazo[1,2-a]pyrazinium dans 50 g d'imidazole est chauffée pendant 20 heures à 160°C et pendant 4 heures à 175°C, refroidie à 100°C puis versée sur 150 g d'un mélange d'eau et de glace (50-50 en poids). Le mélange est extrait 6 fois avec 700 cm³ au total de chloroforme et les extraits organiques sont réunis, séchés sur du sulfate de magnésium et concentrés à sec sous pression réduite (15 mm Hg; 2kPa) à 35°C. Le produit obtenu (14,7 g) est dissous dans 110 cm³ d'isopropanol bouillant et la solution, additionnée de noir décolorant, est filtrée à chaud. Le filtre est lavé avec 20 cm³ d'isopropanol bouillant puis le filtrat et le lavage sont réunis, refroidis et conservés pendant 16 heures à une température voisine de 5°C. Les cristaux sont séparés par filtration, lavés 2 fois avec 50 cm³ au total d'isopropanol glacé et séchés sous pression réduite (1 mm Hg; 0,13 kPa) à 60°C. Le produit obtenu (6,5 g) est dissous dans 100 cm³ d'isopropanol bouillant et la solution, additionnée de noir décolorant, est filtrée à chaud. Le filtre est lavé 2 fois avec 50 cm³ au total d'isopropanol bouillant puis le filtrat et le lavage sont réunis, refroidis et conservés pendant 16 heures à une température voisine de 5°C. Les cristaux sont séparés par filtration, lavés 2 fois avec 30 cm³ au total d'isopropanol glacé et séchés sous pression réduite (1 mm Hg; 0,13 kPa) à 60°C. Sur les 4,6 g de produit obtenus au total, 4 g sont chromatographiés sur 250 g de gel de silice neutre (0,020-0,045 mm) contenus dans une colonne de 4,4 cm de diamètre en éluant sous pression avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol

(95-5 en volumes) et en recueillant des fractions de 60 cm³. Les fractions 34 à 59 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (15 mm Hg; 2 kPa) à 40°C. Le produit obtenu (3,2 g) est dissous dans 90 cm³ d'isopropanol bouillant et la solution, additionnée de noir décolorant, est filtrée à chaud. Le filtre est lavé avec 20 cm³ d'isopropanol bouillant puis le filtrat et le lavage sont réunis, refroidis et conservés pendant 16 heures à une température voisine de 5°C. Les cristaux sont séparés par filtration, lavés avec 10 cm³ d'isopropanol glacé et séchés sous pression réduite (1 mm Hg; 0,13 kPa) à 60°C. On obtient ainsi 2,4 g de 5-méthyl-6-phényl-7H-imidazo[1,2-a]pyrazine-8-one fondant à 232°C. Spectre de R.M.N.: [300 MHz; (CD₃)₂SO d₆; δ en ppm] : 2,27 (s, 3H : -CH₃); 7,50 (s, 5H : -H du phényl); 7,57 et 7,90 (2s larges, 1H chacun : -H de l'imidazole); 11,35 (mf, 1H : -CONH-).

Le 1,5-diméthyl-8-oxo-6-phényl-7,8-dihydro-imidazo[1,2-a]pyrazinium peut être préparé de la façon suivante : une solution agitée et maintenue sous atmosphère d'azote de 22,5 g de 2-bromopropiophénone et de 10 g de 1-méthylimidazole-2-carboxamide dans 300 cm³ de diméthylformamide est chauffée pendant 10 heures à 115°C puis concentrée sous pression réduite (1 mm Hg; 0,13 kPa) à 70°C. Le produit obtenu (38,4 g) est dissous dans 650 cm³ d'isopropanol et la solution, additionnée de 3 litres d'acétate d'éthyle, est agitée pendant 30 minutes à une température voisine de 5°C. Les cristaux sont séparés par filtration, lavés avec 50 cm³ d'acétate d'éthyle et séchés sous pression réduite. On obtient ainsi 11,5 g de bromure de 1,5-diméthyl-8-oxo-6-(phényl)-7,8-dihydro-imidazo[1,2-a]pyrazinium.

EXEMPLE 20

Une solution agitée de 8 g de 2-bromo-2-phényl-acétophénone et de 3 g de 1-méthylimidazole-2-carboxamide dans 90 cm³ d'acétonitrile est maintenue à l'ébullition pendant 20 heures et refroidie à une température voisine de 20°C. Les cristaux sont séparés par filtration, lavés à l'acétonitrile puis à l'éther éthylique et séchés sous pression réduite. Le produit obtenu (3,3 g) est dissous dans 17 g d'imidazole fondu et la solution, maintenue sous atmosphère d'azote, est chauffée pendant 20 heures à 175°C, refroidie à 100°C puis versée sur 100 cm³ d'eau distillée. Le solide est séparé par

- filtration, lavé 2 fois avec 20 cm³ au total d'eau distillée et séché sous pression réduite. Le produit obtenu (2 g) est dissous dans 100 cm³ d'éthanol bouillant et la solution, additionnée de noir décolorant, est filtrée à chaud, refroidie et conservée pendant 1 heure à une température voisine de 5°C.
- 5 Les cristaux sont séparés par filtration, lavés avec 10 cm³ d'éthanol glacé et séchés sous pression réduite (1 mm Hg; 0,13 kPa) à 50°C. On obtient ainsi 1,1 g de 5,6-diphényl-7H-imidazo[1,2-a]pyrazine-8-one fondant à 305°C. Spectre de R.M.N.: [200 MHz; (CD₃)₂SO d₆; δ en ppm) : 7,18 et 7,50 (2d, J=1 Hz, 1H chacun : -H de l'imidazole); 7,31 et 7,42 (2 mt, 5H chacun : -H
- 10 des phényles); 11,65 (mf, 1H : -CONH-).

EXEMPLE 21

- Une solution agitée de 5,22 g de 2-bromo-4-phénylacétophénone et de 2 g de 1-méthylimidazole-2-carboxamide dans 60 cm³ d'acétonitrile est maintenue à l'ébullition pendant 29 heures et refroidie à 15°C. Les cristaux
- 15 sont séparés par filtration, lavés avec 20 cm³ d'acétonitrile puis avec 30 cm³ d'éther éthylique et séchés sous pression réduite. Le produit ainsi obtenu (5,63 g) est chauffé pendant 20 heures à 175°C dans 21 g d'imidazole et le mélange refroidi à 100°C est versé sur 120 g d'un mélange d'eau et de glace (50-50 en poids). Le solide est séparé par filtration, lavé avec 30 cm³ d'eau
- 20 distillée et séché sous pression réduite. Le produit (4,36 g) est dissous dans 75 cm³ de diméthylformamide bouillante et la solution, additionnée de noir décolorant, est filtrée à chaud, refroidie et conservée pendant 16 heures à une température voisine de 5°C. Les cristaux sont séparés par filtration,
- 25 lavés 2 fois avec 30 cm³ d'eau distillée et séchés sous pression réduite (1 mm Hg; 0,13 kPa) à 45°C. On obtient ainsi 1,6 g de 6-(4-biphényl)-7H-imidazo[1,2-a]pyrazine-8-one fondant à une température supérieure à 260°C. Spectre de R.M.N.: (200 MHz; (CD₃)₂SO d₆; δ en ppm) : 7,42 (t large, J=8
- Hz, 1H : -H en 4 du phényl monosubstitué); 7,52 (t large, J=8 Hz, 2H : -H en 3 et -H en 5 du phényl monosubstitué); 7,54 et 7,86 (2d, J=1 Hz, 1H chacun : -H de l'imidazole); 7,76 (d, J=8 Hz, 2H : -H en 2 et -H en 6 du phényl monosubstitué); 7,82 (s, 4H : -H aromatiques); 7,96 (s, 1H : =CH-N); 11,58
- 30 (mf, 1H : -CONH-).

Les médicaments selon l'invention sont constitués par au moins un composé de formule (I) sous forme libre ou sous forme d'un sel, à l'état pur ou sous forme d'une composition dans laquelle il est associé à tout autre produit pharmaceutiquement compatible, pouvant être inerte ou physiologiquement actif. Les médicaments selon l'invention peuvent être employés par

5 voie orale, parentérale, rectale ou topique.

Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés. Dans ces compositions, le principe actif selon l'in-

10 vention est mélangé à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants,

15 20 par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.

Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau,

25 le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou d'autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se

30 faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptique, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de composi-

tions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui contiennent, outre le produit actif, des excipients
5 tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, lotions, collyres, collutoires, gouttes nasales ou aérosols.

10 En thérapeutique humaine, les composés selon l'invention sont particulièrement utiles pour le traitement et/ou la prévention des conditions qui requièrent l'administration d'un antagoniste du récepteur AMPA ou d'un antagoniste du récepteur NMDA. Ces composés sont donc utiles pour traiter ou
15 prévenir toutes les ischémies (telles l'ischémie focale ou globale) consécutives à des accidents vasculaires cérébraux, un arrêt cardiaque, une hypotension artérielle, une paralysie cérébrale, une intervention chirurgicale cardiaque ou pulmonaire ou une hypoglycémie sévère. Ils sont également utiles dans le traitement des effets dus à une anoxie, qu'elle soit périnatale ou consécutive à une noyade, une suffocation ou un empoisonnement au CO
20 ou à des lésions cérébro-spinales. Ces composés sont aussi utiles pour traiter ou prévenir l'évolution de maladies neurodégénératives, de la chorée d'HUNTINGTON, de la maladie d'ALZHEIMER, de la démence sénile, de la sclérose latérale amyotrophique, de l'atrophie olivo-pontocérébelleuse et de la maladie de PARKINSON. Ces composés peuvent aussi être utilisés vis-à-
25 vis des manifestations épileptogènes et/ou convulsives, pour le traitement des traumatismes cérébraux ou spinaux, pour combattre un empoisonnement dû à des toxines agonistes des récepteurs glutamatergiques, de l'anxiété, de la dépression, de la schizophrénie, en tant qu'analgésiques, antianorexiques, antimigraineux, antiémétiques et pour
30 traiter les empoisonnements par des neurotoxines ou d'autres substances agonistes du récepteur NMDA, ainsi que les troubles neurologiques associés aux maladies virales telles que le sida, la rage, la rougeole et le tétanos. Ces composés sont aussi utiles pour la prévention des symptômes d'abstinence

aux drogues et à l'alcool et de l'inhibition de l'accoutumance et de la dépendance aux opiacés.

- Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée; elles sont généralement comprises entre 10 mg et 100 mg par jour par voie orale pour un adulte avec des doses unitaires allant de 5 mg à 50 mg de substance active.

D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter.

- 10 Les exemples suivants illustrent des compositions selon l'invention :

EXEMPLE A

On prépare, selon la technique habituelle, des gélules dosées à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

	- Composé de formule (I).....	50 mg
15	- Cellulose.....	18 mg
	- Lactose.....	55 mg
	- Silice colloïdale.....	1 mg
	- Carboxyméthylamidon sodique.....	10 mg
	- Talc.....	10 mg
20	- Stéarate de magnésium.....	1 mg

EXEMPLE B

On prépare selon la technique habituelle des comprimés dosés à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

	- Composé de formule (I).....	50 mg
25	- Lactose.....	104 mg
	- Cellulose.....	40 mg
	- Polyvidone.....	10 mg
	- Carboxyméthylamidon sodique.....	22 mg
	- Talc.....	10 mg
30	- Stéarate de magnésium.....	2 mg

- Silice colloïdale..... 2 mg
- Mélange d'hydroxyméthylcellulose, glycérine, oxyde de titane (72-3,5-24,5) q.s.p. 1 comprimé pelliculé terminé à 245 mg

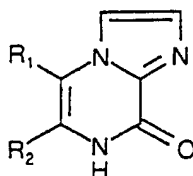
EXEMPLE C

5 On prépare une solution injectable contenant 10 mg de produit actif ayant la composition suivante :

- Composé de formule (I)..... 10 mg
- Acide benzoïque..... 80 mg
- Alcool benzylique..... 0,06 cm³
- 10 - Benzoate de sodium..... 80 mg
- Ethanol à 95 %..... 0,4 cm³
- Hydroxyde de sodium..... 24 mg
- Propylène glycol..... 1,6 cm³
- Eau.....q.s.p. 4 cm³

REVENDICATIONS

1 - Médicaments contenant en tant que principe actif au moins un composé de formule :



(I)

5 dans laquelle

R_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle et

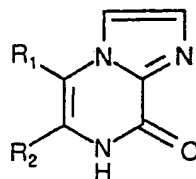
R_2 représente (a) un radical phényle, (b) un radical phényle substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, polyfluoroalkyle, polyfluoroalcoxy, phényle, nitro ou cyano, (c) un radical naphthyle, (d) un radical naphthyle substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, polyfluoroalkyle, polyfluoroalcoxy, phényle, nitro ou cyano, (e) un radical 2-, 3- ou 4-pyridyle, (f) un radical 2-, 3- ou 4-pyridyle substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, polyfluoroalkyle, polyfluoroalcoxy, phényle, nitro ou cyano, (g) un radical 2- ou 3-furyle, (h) un radical 2- ou 3-furyle substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, polyfluoroalkyle, polyfluoroalcoxy, phényle, nitro ou cyano ou un sel d'un tel composé.

20 2 - Médicaments contenant en tant que principe actif au moins un des composés suivants :

- 6-phényl-7H-imidazo[1,2-a]pyrazine-8-one,
- 6-(4-chlorophényl)-7H-imidazo[1,2-a]pyrazine-8-one,
- 6-(2-pyridyl)-7H-imidazo[1,2-a]pyrazine-8-one,
- 25 - 6-(2-furyl)-7H-imidazo[1,2-a]pyrazine-8-one,
- 5-méthyl-6-phényl-7H-imidazo[1,2-a]pyrazine-8-one
- 6-(3,4-dichlorophényl)-7H-imidazo[1,2-a]pyrazine-8-one,
- 5,6-diphényl-7H-imidazo[1,2-a]pyrazine-8-one.

ou leurs sels.

3 - Composés de formule :



(I)

5 dans laquelle R₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle et

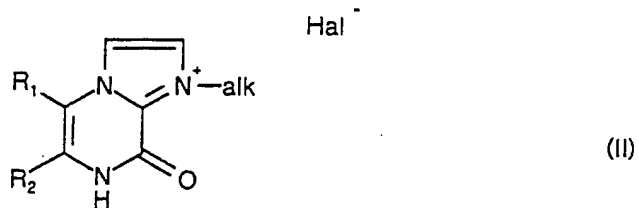
R₂ représente (a) un radical phényle, (b) un radical phényle substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, polyfluoroalkyle, polyfluoroalcoxy, phényle, nitro ou cyano, (c) un radical naphtyle, (d) un radical naphtyle substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, polyfluoroalkyle, polyfluoroalcoxy, phényle, nitro ou cyano, (e) un radical 2-, 3- ou 4-pyridyle, (f) un radical 2-, 3- ou 4-pyridyle substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, polyfluoroalkyle, polyfluoroalcoxy, phényle, nitro ou cyano, (g) un radical 2- ou 3-furyle, (h) un radical 2- ou 3-furyle substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, polyfluoroalkyle, polyfluoroalcoxy, phényle, nitro ou cyano ou un sel d'un tel composé, à l'exception de la 6-phényl-7H-imidazo[1,2-a]pyrazine-8-one.

20 4 - Les composés suivants :

- 6-(4-chlorophényl)-7H-imidazo[1,2-a]pyrazine-8-one,
- 6-(2-pyridyl)-7H-imidazo[1,2-a]pyrazine-8-one,
- 6-(2-furyl)-7H-imidazo[1,2-a]pyrazine-8-one,
- 5-méthyl-6-phényl-7H-imidazo[1,2-a]pyrazine-8-one,
- 25 - 6-(3,4-dichlorophényl)-7H-imidazo[1,2-a]pyrazine-8-one,
- 5,6-diphényl-7H-imidazo[1,2-a]pyrazine-8-one.

5 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 3 caractérisé en ce que l'on désalkyle et désalifie un dérivé de formule :

28



dans laquelle R_1 et R_2 ont les mêmes significations que dans la revendication 3, alk représente un radical alkyle et Hal représente un atome d'halogène, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No
PCT/FR 94/01268A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D487/04 A61K31/495 //(C07D487/04, 241:00, 235:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO,A,93 20077 (YAMANOUCI) 14 October 1993 abstract	1
P,A	WO,A,94 07893 (RHONE POULENC RORER) 14 April 1994 see claims 1,13,14	1

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 January 1995

Date of mailing of the international search report

03.02.95

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Alfaro Faus, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern. Appl. No.

PCT/FR 94/01268

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9320077	14-10-93	AU-B- 3767793	08-11-93
WO-A-9407893	14-04-94	FR-A- 2696466	08-04-94
		AU-B- 4824293	26-04-94

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dema. Internationale No

PCT/FR 94/01268

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 C07D487/04 A61K31/495 //(C07D487/04,241:00,235:00)

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO,A,93 20077 (YAMANOUCI) 14 Octobre 1993 * abrégé *	1
P,A	WO,A,94 07893 (RHONE POULENC RORER) 14 Avril 1994 voir revendications 1,13,14	1

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

20 Janvier 1995

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

03.02.95

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Alfaro Faus, I

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dema Internationale No

PCT/FR 94/01268

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO-A-9320077	14-10-93	AU-B- 3767793	08-11-93
WO-A-9407893	14-04-94	FR-A- 2696466	08-04-94
		AU-B- 4824293	26-04-94